

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/425	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/54772 (43) Date de publication internationale: 21 septembre 2000 (21.09.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00590 (22) Date de dépôt international: 10 mars 2000 (10.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03100 12 mars 1999 (12.03.99) FR 60/129,318 14 avril 1999 (14.04.99) US (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AVEN- TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOHME, Andrees [DE/FR]; 32, rue Vitruve, F-75020 Paris (FR). BOIREAU, Alain [FR/FR]; 80, rue Porchefontaine, F-94370 Sucy en Brie (FR). CANTON, Thierry [FR/FR]; 1, avenue André-Toutain, F-93270 Sevran (FR). PRATT, Jérémy [GB/FR]; 36, rue de la Clef, F-75005 Paris (FR). STUTZ- MANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS TREATMENT WITH A COMBINATION OF RILUZOLE AND AN AMPA RECEPTOR ANTAGONIST (54) Titre: TRAITEMENT DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE AVEC UNE ASSOCIATION DE RILUZOLE ET D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AMPA (57) Abstract <p>The invention concerns the prevention and/or treatment of amyotropic lateral sclerosis with a combination of riluzole and one or several AMPA receptor antagonists, the novel combinations and the pharmaceutical compositions containing them.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne la prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique avec une association du riluzole et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA, les nouvelles associations et les compositions pharmaceutiques les contenant</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

TRAITEMENT DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE AVEC UNE ASSOCIATION DE RILUZOLE ET D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AMPA

- 5 La présente invention concerne la prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique avec une association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA (alpha-amino-4-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate), les nouvelles associations et les compositions pharmaceutiques
10 les contenant.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) connue également sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig est une maladie mortelle résultant de la dégénérescence des motoneurones. La maladie s'accompagne d'une paralysie progressive conduisant à la perte totale des fonctions motrices et respiratoires puis à la mort dans un délai de 2 à 8 ans après l'appari-
15 tion des symptômes (3 ans en moyenne).

A ce jour, seul le riluzole (2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole) est commercialisé sous le nom de Rilutek[®] pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

- 20 Ce composé est également utile comme anticonvulsivant, anxiolytique et hypnotique (EP50551), dans le traitement de la schizophrénie (EP305276), dans le traitement des troubles du sommeil et de la dépression (EP305277), dans le traitement des désordres cérébrovasculaires et comme anesthésique (EP282971), dans le traitement des traumatismes spinaux, crâniens ou crâ-
25 nio-spinaux (WO94/13288), comme radiorestaurateur (WO94/15600), dans le traitement de la maladie de Parkinson (WO94/15601), dans le traitement du neuro-sida (WO94/20103), dans le traitement des maladies mitochondriales (WO95/19170).

Les antagonistes des récepteurs AMPA sont préconisés comme neuroprotecteurs (R. GILL et D. LODGE, International Review of Neurobiology, 40, 197-232 (1997)) et pour la prévention et/ou le traitement de la maladie de Parkinson (T. Klockgether et coll., Ann. Neurol., 30, 717
5 (1991); brevet WO9211012).

Une association de riluzole et du GYKI52466 a été utilisée dans un test de comportement moteur chez le rat (BD. KRETSCHMER et coll., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 358, 181-190 (1998)). Par ailleurs, les effets du riluzole dans un test de lésion induite par FeCl₃ en présence de
10 CNQX ont été décrits par JY KOH et coll, Journal of Neurochemistry, 72 (2), 716-723 (1999).

Il a maintenant été trouvé de façon surprenante que l'association du riluzole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci avec un antagoniste des récepteurs AMPA présente un effet synergisant dans la prévention et/ou
15 le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

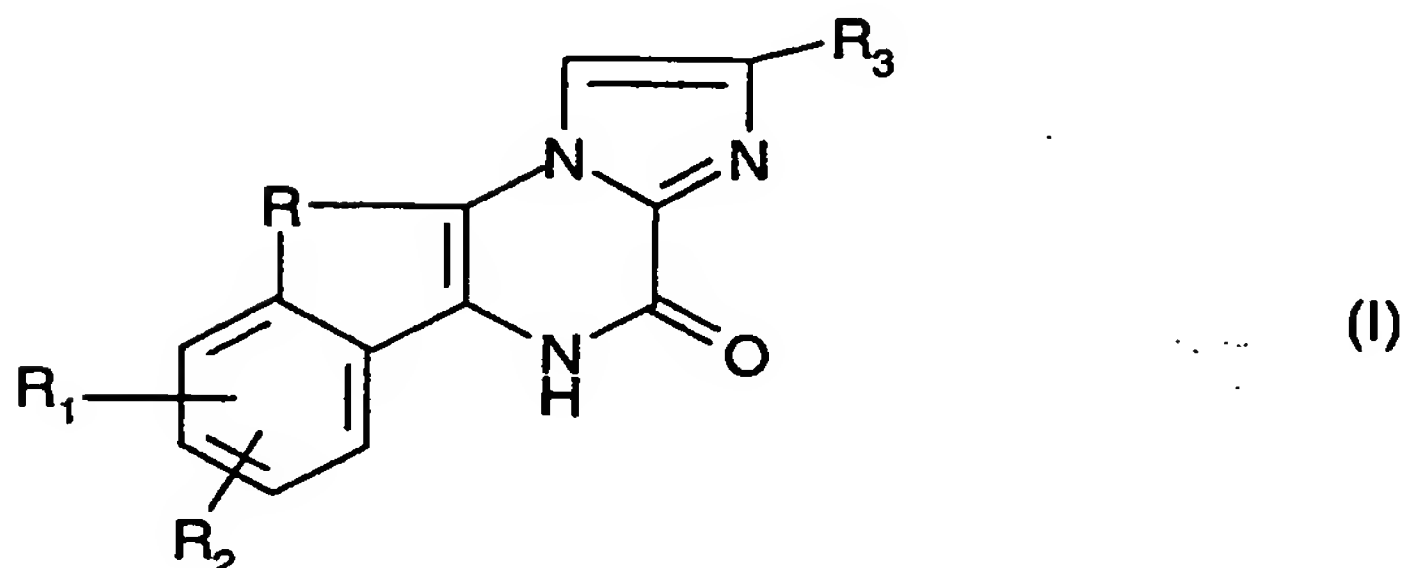
Il a en effet été découvert qu'avec une telle association, la durée de vie est prolongée de manière significative.

L'association peut également contenir un mélange d'antagonistes des récepteurs AMPA.

20 Comme sels pharmaceutiquement acceptables du riluzole peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophilline-acétate, salicylate, phénolphtalinate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.
25

Parmi les antagonistes des récepteurs AMPA, sont préférés ceux de la classe

1 - des dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle

- 5 - R représente un radical N-alk, C(R₄)R₅, CH-R₆ ou C=R₇,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, -N=CH-N(alk)alk', nitro, cyano, phényle, imidazolyle, SO₃H, hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, -NH-CO-NR₁₁R₁₂, -N(alk)-CO-NR₁₁R₁₂,
 10 -N(alk-Ar)-CO-NR₁₁R₁₂, -NH-CS-NR₁₁R₁₂, -N(alk)-CS-NR₁₁R₁₂,
 -NH-CO-R₁₁, -NH-CS-R₂₄, -NH-C(=NR₂₇)-NR₁₀R₁₂,
 -N(alk)-C(=NR₂₇)-NR₁₀R₁₂, -CO-NR₁₀R₁₂, -NH-SO₂-NR₁₀R₁₂,
 -N(alk)-SO₂-NR₁₀R₁₂, -NH-SO₂-CF₃, -NH-SO₂-alk, -NR₁₀R₁₃,
 -S(O)_m-alk-Ar, -SO₂-NR₁₀R₁₂, 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3
 15 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou
 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,
- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbonyle ou carboxamido,
- 20 - R₄ représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choi-

sis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,

- R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het, -NR₈R₉, -NH-CHO, -NH-COOR₁₇, -NH-SO₂R₂₄, -COOR₁₀,
 5 -alk-COOR₁₀, -alk-CONR₁₀R₁₈, -alk-NR₁₀R₁₈, -alk-OH, -alk-CN, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, al-
 10 coxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk-COOR₁₀, -NH-CO-alk-NR₁₀R₁₈, -NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
 15 alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical -COOR₁₀, -NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
 20 -NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-COalk, -NH-COcycloalkyle, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH₂,
- 25 ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés (a) un cycle 2- ou 3-pyrrolidine, un cycle 2- ou 4-pipéridine ou un cycle 2-azacycloheptane, ces cycles étant éventuellement substitués sur l'azote par un radical alkyle, -CHO, -COOR₁₁, -CO-alk-COOR₆, -CO-alk-NR₆R₁₂, -CO-alk-CONR₆R₈, -CO-COOR₆,

-CO-CH₂-O-CH₂-COOR₆, -CO-CH₂-S-CH₂-COOR₆, -CO-CH=CH-COOR₆,
-CO-alk, -CO-Ar", -CO-alk-Ar", -CO-NH-Ar", -CO-NH-alk-Ar", -CO-Het,
-CO-alk-Het, -CO-NH-Het, -CO-NH-alk-Het, -CO-NH₂, -CO-NH-alk,
-CO-N(alk)alk', -CS-NH₂, -CS-NH-alk, -CS-NH-Ar", -CS-NH-Het, -alk-Het,
5 -alk-NR₆R₈, -alk-COOR₆, -alk-CO-NR₆R₈, -alk-Ar", -SO₂-alk, -SO₂-Ar ou
-CO-cycloalkyle dont le cycloalkyle est éventuellement substitué en -2 par un
radical carboxy, (b) un cycle 2-pyrrolidine-5-one ou (c) un cycloalkyle,

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C
en chaîne droite ou ramifiée), -alk-OH, -NR₁₄R₁₅, -alk-NR₁₄R₁₅, -alk-Het,
10 -NH-CHO, -COOalk, -alk-COOR₁₀, -alk-CO-NR₁₀R₂₁, phénylalkyle dont le
noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants
choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro,
amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-R₁₆-COOR₁₀, -CO-COOR₁₀, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un
15 radical -COOR₁₀ ou 2-oxo-2,5-dihydropyrrol-1-yle,

- R₇ représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR₁₀,
NO-alk, CHR₁₉, NR₁₀, C(COOR₁₀)R₂₀ ou C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀,

- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR₁₀,
-alk-NR₁₀R₂₁, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuel-
20 lement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano,
-alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

25 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne
droite ou ramifiée), -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -alk-NR₁₂R₁₀, phénylalkyle dont
le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substi-

tuants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et
5 -alk-COOR₁₀ ou -Het,

- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₃ représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyle,

- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle
10 ou bien R₁₄ représente un atome d'hydrogène et R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₂₂, -CSR₂₃ ou -SO₂R₂₄,

- R₁₆ représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)-alk(1-5C)-,

- R₁₇ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,

- R₁₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15 - R₁₉ représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR₂₅R₂₆, -alk-COOR₁₀, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou
20 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀,

- R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₂₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₂₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, phénylalkyle dont le
5 noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₁₂, -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro,
10 amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -Het, -alk-Het, -OR₁₇, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -NH-alk-Het, -NH-alk, -NH₂ ou -NH-Het,
- 15 - R₂₃ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH₂,
- R₂₄ représente un radical alkyle ou phényle,
- R₂₅ et R₂₆, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou cycloalkyle,
- R₂₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 - alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical alkyle,
- m est égal à 0, 1 ou 2,
- Ar représente un radical phényle,
- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé
25 contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S,

N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les isomères (E et Z) et leurs mélanges des composés pour lesquels R_7 représente un radical NO-alk, $C(COOR_{10})R_{20}$, $C(CONR_{10}R_{21})R_{20}$ ou
5 CHR_{19} , les formes tautomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical CH- R_6 et R_6 représente un radical -CO-COOR₁₀, les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ ou CH- R_6

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent, les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le
15 brome et l'iode.

De préférence, Het est choisi parmi les cycles pyrrolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
20 radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, imidazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, thiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, thiazolinyle éventuellement substitué
25 par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, pyrazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, tétrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle ou triazolyle éventuellement substitué

par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle. Les substituants préférés sont les radicaux méthyle, phényle et benzyle.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

Parmi les composés de formule (I) sont préférés les composés suivants :

8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-phényl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(1-imidazolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-nitro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- acide 4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonique,
7-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 9-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
6,7-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-nitro 9-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-méthoxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-amino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-(3-phényluréido)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-acétamido-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 5H,10H-8-diméthylaminométhylèneamino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
7-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(E-diméthylaminométhylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,
10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10,10-diméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one,
spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one,
10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)amino-
oxyacétique,
10 10-propionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyramido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 10-benzènesulfonylamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-pyrazinylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
20 10-(2-pyrazinylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
25 10-(4-pipéridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-benzyl-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
30 one,

- 10-méthyl-10-[2-(pyridine-4-yl)éthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-[3-(3-cyanophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-tert-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 one,
- 8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-éthoxycarbonylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 zine-4-one,
- 8-(3-carboxyméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 8-(3-aminopropionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-aminoacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 30 4-one,

- 8-[3-(2-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-[3-(4-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- N,N-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonamide,
- 10 8-(3-phénylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(2-oxo-1-imidazoliny)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-(3-éthoxycarbonylpropionylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(2-carboxyéthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 8-[3-(4-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 30 one,

- 10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-(3-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
acide 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-8-carboxylique,
8-uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-aminoéthyl)thiouréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10 8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-imidazoline-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[(1-pyrrolidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazi-
ne-4-one,
15 8-[(1-azétidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazi-ne-
4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-carbométhoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-4-one,
25 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
30 razine-4-one,

- 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-carboxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-diéthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-méthoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
15 4-one,
8-méthylsulfonamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-10-carboxylate d'éthyle,
10-imino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-(4-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5-(4-hydroxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)penta-
30 noïque,

- 10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-nicotinoylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
3-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)amino-
5 carbonyl]propionate de méthyle,
10-(3-diéthylaminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,
10-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10R)-10[(R)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
10 zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10S)-10[(R)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imi-
dazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]carba-
15 mate de tert-butyle,
10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
1-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-
carboxylate de méthyle,
10-méthoxyimino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-acétamido-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
25 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-n-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
10-(3-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-(3-aminobenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-(3-acétylaminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthoxycarbonylbenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-(3-phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 acide 5-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)butyronitrile,
10 acide 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)butyrique,
10-hydroxyméthyl-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
15 zine-10-yl)acétique,
3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionitrile,
acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionique,
20 10-méthyl-10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 zine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,

- acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- 5 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)gly-
colique,
- 10-méthyl-10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 1-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]
pyrrole-2-carboxylique,
- 10 acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)
aminocarbonyl]propionique,
- 10-amino-10-éthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-10-propyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 acide 3-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
- N-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zinyll)carbamate de tert-butyle,
- acide 4-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
20 pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,
- 10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-10-butyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-méthyl-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
- 25 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one et ses énantiomères,
- 10-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-méthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
30 [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,

- (10'RS)-spiro[pyrrolidine-3,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- (10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 5 (10'RS)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- (10'RS)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- (+)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 10 (-)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,
- 15 spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- acide 4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pipéridine-4,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,
- 1-phénylacétyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 20 1-(méthylcarbamoyl)-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 1-méthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 1-benzyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 25 1-phénéthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- (10'RS)-1-acétyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

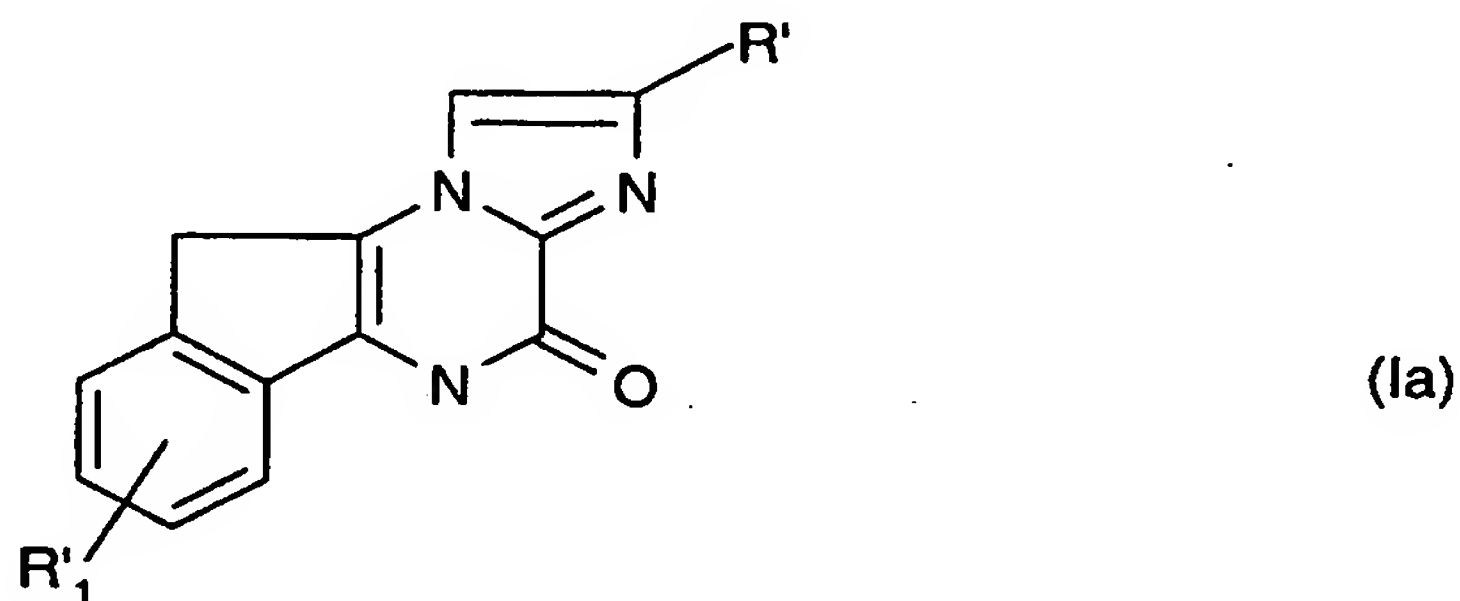
- (10'RS)-1-[(3-méthyluréido)acétyl]-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-(phénylcarbamoyle)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
5 (10'RS)-1-méthyl-8'-fluoro-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-éthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-propyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo [1,2-a]indéno[1,2-e]
10 pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl}}-butyrique,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate
d'éthyle,
15 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxamide,
8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
20 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-car-
boxylate d'éthyle,
acide 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,
acide 10-(1-pyrrolyle)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
25 pyrazine-2-carboxylique,
acide 10-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
2-carboxylique,
acide 10-hydroxyimino-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylique,

- acide 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 8-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 5 acide 5-(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
- acide 4,5-dihydro-4,10-dioxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide (E)-4,5-dihydro-4-oxo-10-(3-carboxybenzylidène)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 10-(3-carboxypropionylamino)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-(3-phényluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 15 acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 20 acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-[10-(2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminooxy]butyrique,
- 25 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxyl ate d'éthyle,
- acide 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-oxo-10-[1-(2-oxo-2,5-dihydropyrrolyl)]-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 30

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs énantiomères lorsqu'ils comportent un carbone asymétrique.

Ces composés sont décrits dans les brevets EP662971, EP708774, EP752991, EP752992, EP772615, EP789699.

- 5 2 - des dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle,

- R' représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbo-
10 nyle, -CO-NR'4R'5, -PO3H2 ou -CH2OH,
- R'1 représente un radical -alk-NH2, -alk-NH-CO-R'3, -alk-COOR'4, -alk-CO-NR'5R'6 ou -CO-NH-R'7,
- R'3 représente un radical alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkyle ou -NR'6R'8,
- 15 - R'4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R'5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
- R'6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou bien R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N,

- 5 - R'₇ représente un radical phényle, phénylalkyle ou -alk-COOR'₄,
- R'₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

10 leurs énantiomères et stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent, les radicaux et portions alcoxy, alkyle et alkylène contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

- 15 De préférence, lorsque R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle celui-ci est choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine et morpholine.

De préférence, le substituant R'₁ est en position -8 ou -9.

20 Les composés de formule (Ia) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (Ia) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.

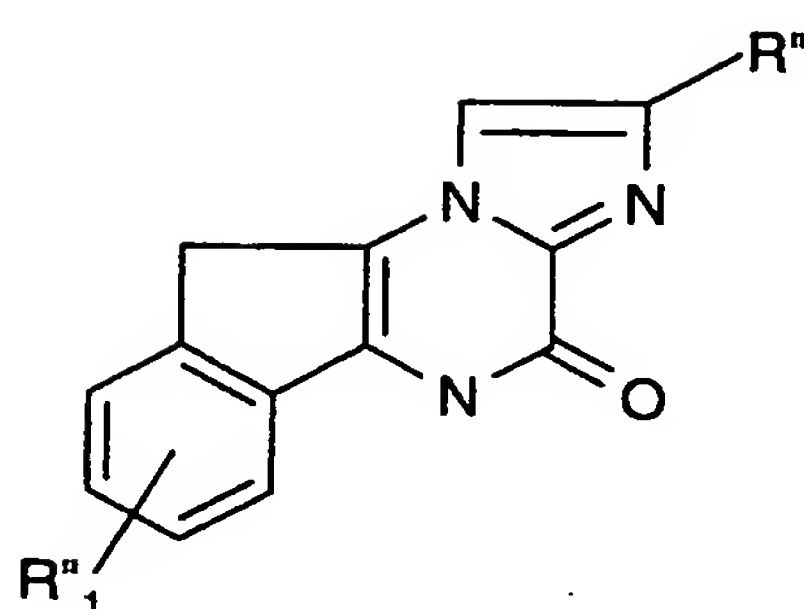
- Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phé-
néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).
- 10 Les composés préférés de formule (Ia) sont les suivants :
- acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acé-
tique,
N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
acétamide,
15 N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)mé-
thyl]acétamide,
9-[(3-méthyluréido)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]
20 acétamide,
acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
25 8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
carboxamide,

- N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carbonyl] glycine,
- N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl) carboxamide,
- 5 acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a] indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
- acide 9-N-benzylcarbamoyle-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e] pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 8-(2-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] pyrazine-2-carboxylique,
- acide 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in- déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 15 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] pyrazine-2-phosphonique,
- acide 9-N-méthylaminocarbonylméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
- 20 pyrazine-2-carboxylique,

leurs sels, leurs énantiomères et diastéréoisomères.

Ces dérivés sont décrits dans le brevet EP820455.

3 - des dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



(Ib)

dans laquelle

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOH, -alk-COOH, -PO₃H₂, -CH₂-PO₃H₂, -CH=CH-COOH ou phényle substitué par un radical carboxy,

R''₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het'', -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R''₂,

R''₂ représente un radical alkyle ou phényle,

alk représente un radical alkyle,

Het'' représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N, l'hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical -CH=CH-COOH, les racémiques, énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical -alk-COOH et/ou R₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R₂

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent les radicaux alkyle et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

De préférence, le substituant Rⁿ₁ est en position -8 ou -9.

De préférence, Het représente un cycle tétrazole-5-yle.

- 5 Les composés de formule (Ib) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

- 10 Les composés de formule (Ib) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.

- 15 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phé-
néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

- 20 Parmi les composés de formule (Ib) sont préférés les composés suivants :

9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

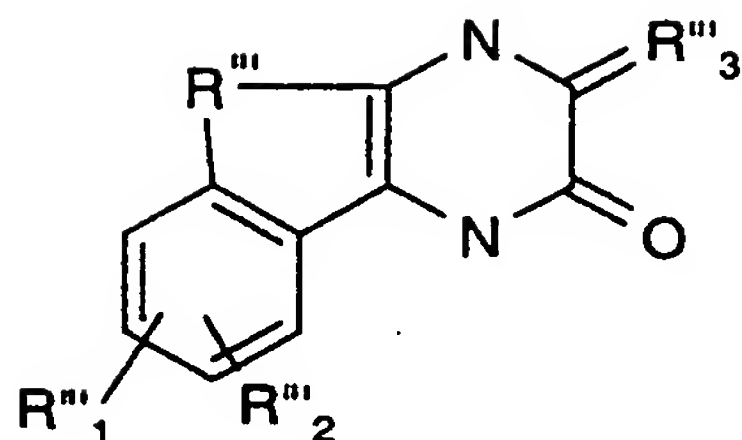
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- 25 acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

- 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
9-cyanométhyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,
5 acide 9-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imida-
zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razin-2-yl)-propionique,
acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
10 pyrazine-2-yl)-acrylique,
acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-carboxylique,
acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,
15 acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-9-acétique,
acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,
acide 9-benzènesulfonamidocarbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
20 [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-méthylsulfonamido-carbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
comportent un carbone asymétrique.

25 Ces composés sont décrits dans le brevet EP880522.

4 - des dérivés de pyrazine-2,3-dione de formule :



(Ic)

dans laquelle

- R''' représente un radical C(R'''₄)R'''₅, CH-R'''₆ ou C=R'''₇,
- R'''₁ et R'''₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène
5 ou d'halogène ou des radicaux amino, nitro ou -NH-CO-NR'''₁₁R'''₁₂,
- R'''₃ représente un atome d'oxygène,
- R'''₄ représente un radical alkyle,
- R'''₅ représente un radical -alk-COOR'''₁₀,
- R'''₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR'''₁₄R'''₁₅,
- 10 - R'''₇ représente un radical NOH ou C(COOR'''₁₀)R'''₂₀,
- R'''₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R'''₁₁ représente phényle,
- R'''₁₂ représente un atome d'hydrogène,
- R'''₁₄ représente un atome d'hydrogène,
- 15 - R'''₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR'''₂₂,
- R'''₂₀ représente un atome d'hydrogène,
- R'''₂₂ représente un radical alkyle,

- alk représente un radical alkyle,

les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R''' représente un radical C=R'''₇ et R'''₇ représente un radical C(COOR'''₁₀)R'''₂₀, les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente
5 un radical C(R₄)R₅ ou CH-R₆,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans les définitions qui précèdent, les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

10 Les composés de formule (Ic) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (Ic) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.
15

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les
20 métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phé-néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

25 Parmi les composés de formule (Ic) sont préférés les composés suivants :
1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,

- 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indeno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acéti-
que,
5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
5 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
(E)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-
dione,
acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-
yl)acétique,
10 (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
tique,
(-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
tique,
(+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
15 5-yl)acétique,
(-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
5-yl)acétique

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés sont décrits dans le brevet EP752988.

- 20 5 - des dérivés de quinoxalinedione tels que ceux décrits dans les brevets
WO9838186, WO9749701, WO9719366, WO9746555, WO9732873,
WO9637500, WO9628445, WO9617832, WO9612725, WO9612724,
WO9608485, WO9535289, WO9425469, WO9306103, WO9207847,
JP08003159, EP260467, EP283959, US4975430, DE4314592,
25 et plus particulièrement les composés suivants :
acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-qui-
noxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),

1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),

acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),

5 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),

1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX)

1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 6 - des dérivés de quinoxaline tels que ceux décrits dans les brevets WO9827097, WO9817672, WO9732858, WO9708155, JP8059660, WO9426746, WO9421639, WO9608495, WO9308173, EP511152, EP676397, DE4314593,

7 - des dérivés de quinoxalinone tels que ceux décrits dans les brevets
15 WO9608493, WO9608492, WO9521842,

8 - des dérivés de benzodiazépine tels que ceux décrits dans les brevets HU9700688, WO9734878, GB2311779, DE4428835, WO9606606, EP492485, FR2568252

et plus particulièrement les composés suivants :

20 1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),

4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl)-benzénamine (GYKI52466),

(-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-
25 2,3-benzodiazépine (LY 300164),

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

9 - des dérivés de benzothiadiazépine tels que ceux décrits dans le brevet EP692484,

10 - des dérivés de benzofurane tels que ceux décrits dans le brevet WO9835950,

5 11 - des dérivés de quinazolinone tels que ceux décrits dans les brevets WO9838187, WO9743276, et dans l'article paru dans J. Neurochem., 1998, 71 (1), 418-426

et plus particulièrement le produit connu sous le code Ro48-8587

10 12 - les dérivés de quinazolinedione tels que ceux décrits dans le brevet WO9519346,

13 - des dérivés de benzothiadiazide tels que ceux décrits dans le brevet WO9812185,

14 - des dérivés d'isoquinoléine tels que ceux décrits dans le brevet US5284957

15 et plus particulièrement les composés suivants :

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 326325),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 293558),

20 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 215490)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 - des dérivés de quinolinone tels que ceux décrits dans le brevet EP640612

et plus particulièrement le composé suivant :

acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16 - le composé connu sous le nom SH608.

- 5 De façon encore plus préférentielle, l'antagoniste des récepteurs AMPA est un antagoniste sélectif c'est-à-dire que ce composé est au moins 20 fois plus actif sur les récepteurs AMPA que sur les autres récepteurs du glutamate et, en particulier, le récepteur NMDA, et généralement 50 et même 100 fois plus actif.
- 10 Parmi les antagonistes des récepteurs AMPA sélectifs, on peut citer les composés suivants :
- 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,8-
[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
10 razine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
15 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
20 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-4-one,

- 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
- 10 one,
- 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétique,
- N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétamide,
- N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]a-
- 20 cétamide,
- N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]acétamide,
- acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 25 acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
5 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
10 pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
15 acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,
20 acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razin-2-yl)-propionique,
acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
25 razine-2-carboxylique,
acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,
acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,

- acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
- 10 pyrazine-4-one,
acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
- 20 [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
- 25 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et
- 30 YM90K),

- acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-quinoxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
- acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),
- 5 1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX),
1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl)-benzénamine
10 (GYKI52466),
(-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (LY 300164),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),
- 15 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 215490),
acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
20 le produit Ro48-8587,
acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
le produit SH608

leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils comportent un carbone asymétrique.

- 25 L'effet de l'association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un antagoniste des récepteurs AMPA dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique a été déterminé chez des souris transgéniques qui constituent un modèle de la SLA selon le test suivant :

des souris transgéniques (B6SJL-TgN(SOD1-G93A,G1H) hétérozygotes pour le gène muté codant pour un SOD1 pathologique trouvé dans certains cas de SLA sont partagées en 4 groupes A, B, C et D.

Les animaux du groupe A sont des animaux de contrôle et ne reçoivent que
5 25 ml/kg de solution saline (0,9%) par voie sous-cutanée une fois par jour.

Les animaux des groupes B sont traités à partir du 50 ème jour de vie avec 200 µg/ml de riluzole dans l'eau de boisson disponible ad libitum jusqu'à la mort (la consommation est de l'ordre de 3 à 3,5 ml/souris/jour).

Les animaux du groupe C sont traités à partir du 42 ème jour de vie avec
10 3 mg/kg/jour par voie sous-cutanée de l'antagoniste des récepteurs AMPA en solution saline jusqu'à la mort.

Les animaux du groupe D sont traités à partir du 42 ème jour de vie avec 3 mg/kg/jour par voie sous-cutanée de l'antagoniste des récepteurs AMPA en solution saline et à partir du 50 ème jour de vie avec 200 µg/ml de riluzole
15 dans l'eau de boisson jusqu'à la mort.

Les résultats obtenus démontrent que la durée de vie est allongée pour les groupes traités par le riluzole seul ou l'antagoniste des récepteurs AMPA seul mais que cette durée est très significativement augmentée de façon inattendue avec l'association riluzole et antagoniste des récepteurs AMPA
20 comparé au riluzole seul et à l'antagoniste des récepteurs AMPA seul.

Lorsque l'antagoniste des récepteurs AMPA est l'acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique, les résultats obtenus sont les suivants :

groupes	moyenne de la durée de vie en jours \pm SEM
GROUPE A (27 animaux)	161,7 \pm 2,6
GROUPE B (26 animaux)	167,5 \pm 3
GROUPE C (24 animaux)	170,7 \pm 2,5
GROUPE D (30 animaux)	182,1 \pm 2,7

SEM = erreur standard à la moyenne

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de
5 manière étalée dans le temps.

Les associations du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA à l'exception du GYKI52466 et du CNQX sont nouvelles et en tant que telles font partie de l'invention.

- 10 Les associations préférées sont celles qui contiennent un des antagonistes des récepteurs AMPA précédemment cités, à l'exception du GYKI52466 et du CNQX.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant l'association du riluzole et d'un ou plusieurs antagonistes
15 des récepteurs AMPA à l'exception du GYKI52466 et du CNQX, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables et/ou

éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enro-

5

10

bage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

15

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotoni-

20

25

sants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides sté-

riles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels
5 que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylène-glycols.

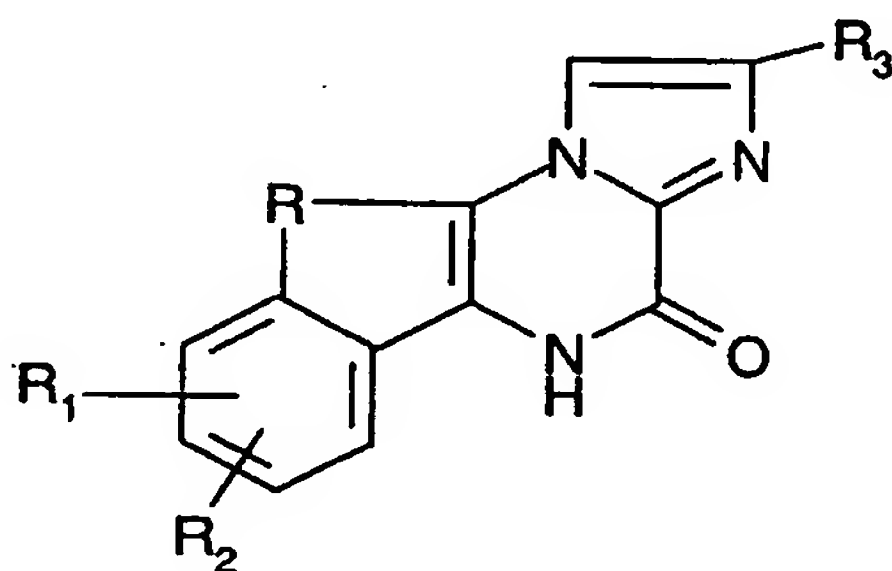
La présente invention concerne également la méthode de prévention et/ou de traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique qui consiste à administrer au patient une association du riluzole ou un de ses
10 sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 10 à 400 mg par
15 jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 200 mg de riluzole et de 5 à 100 mg par jour par voie sous-cutanée ou transdermale pour un adulte avec des doses unitaires de 1 à 50 mg de l'antagoniste des récepteurs AMPA.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en
20 fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

REVENDICATIONS

- 1 - Utilisation d'une association de riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA pour la préparation d'un médicament utile pour la
5 prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.
- 2 - Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament comprenant 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 5 à 100 parties en poids de l'antagoniste des récepteurs AMPA.
- 3 - Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 pour la préparation d'un
10 médicament pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
- 4 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de
15 formule :



(I)

dans laquelle

- R représente un radical N-alk, C(R₄)R₅, CH-R₆ ou C=R₇,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène
20 ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, -N=CH-N(alk)alk', nitro,

cyano, phényle, imidazolyle, SO_3H , hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk}-\text{Ar})-\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{CS}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{11}$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{R}_{24}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}_{27})-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$,
 5 $-\text{N}(\text{alk})-\text{C}(=\text{NR}_{27})-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{CO}-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{alk}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{13}$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{alk}-\text{Ar}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,
 10

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbonyle ou carboxamido,

- R_4 représente un radical alkyle, $-\text{alk}-\text{Het}$ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk}-\text{NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk}-\text{COOR}_{10}$,
 15

- R_5 représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), $-\text{alk}-\text{Het}$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NH}-\text{CHO}$, $-\text{NH}-\text{COOR}_{17}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_{24}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{alk}-\text{COOR}_{10}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{10}\text{R}_{18}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{10}\text{R}_{18}$, $-\text{alk}-\text{OH}$, $-\text{alk}-\text{CN}$, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk}-\text{NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk}-\text{COOR}_{10}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk}-\text{NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk}-\text{COOR}_{10}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Het}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alk}-\text{Het}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alk}-\text{COOR}_{10}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alk}-\text{NR}_{10}\text{R}_{18}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alk}-\text{Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk}-\text{NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk}-\text{COOR}_{10}$,
 20
 25

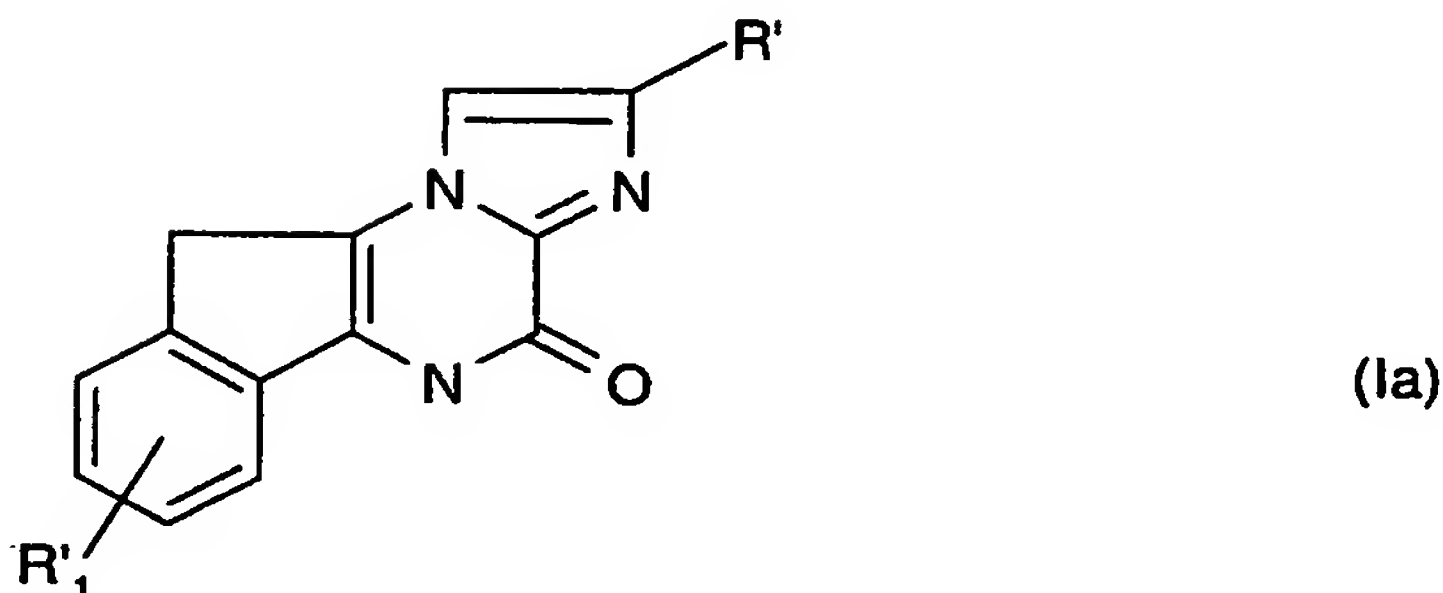
- pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{NH-CO-NH-alk-Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$,
- 5 $-\text{NH-CO-NH-Het}$, $-\text{NH-CO-NH-alk-Het}$, $-\text{NH-CO-NH-Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{NH-COalk}$, $-\text{NH-CO-cycloalkyle}$, $-\text{NH-CO-NH-alk}$ ou $-\text{NH-CO-NH}_2$,
- 10 ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés (a) un cycle 2- ou 3-pyrrolidine, un cycle 2- ou 4-pipéridine ou un cycle 2-azacycloheptane, ces cycles étant éventuellement substitués sur l'azote par un radical alkyle, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CO-alk-COOR}_6$, $-\text{CO-alk-NR}_6R_{12}$, $-\text{CO-alk-CONR}_6R_8$, $-\text{CO-COOR}_6$,
- 15 $-\text{CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-COOR}_6$, $-\text{CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-COOR}_6$, $-\text{CO-CH=CH-COOR}_6$, $-\text{CO-alk}$, $-\text{CO-Ar}''$, $-\text{CO-alk-Ar}''$, $-\text{CO-NH-Ar}''$, $-\text{CO-NH-alk-Ar}''$, $-\text{CO-Het}$, $-\text{CO-alk-Het}$, $-\text{CO-NH-Het}$, $-\text{CO-NH-alk-Het}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH-alk}$, $-\text{CO-N(alk)alk}'$, $-\text{CS-NH}_2$, $-\text{CS-NH-alk}$, $-\text{CS-NH-Ar}''$, $-\text{CS-NH-Het}$, $-\text{alk-Het}$, $-\text{alk-NR}_6R_8$, $-\text{alk-COOR}_6$, $-\text{alk-CO-NR}_6R_8$, $-\text{alk-Ar}''$, $-\text{SO}_2\text{-alk}$, $-\text{SO}_2\text{-Ar}$ ou
- 20 $-\text{CO-cycloalkyle}$ dont le cycloalkyle est éventuellement substitué en -2 par un radical carboxy, (b) un cycle 2-pyrrolidine-5-one ou (c) un cycloalkyle,
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), $-\text{alk-OH}$, $-\text{NR}_{14}R_{15}$, $-\text{alk-NR}_{14}R_{15}$, $-\text{alk-Het}$, $-\text{NH-CHO}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{alk-CO-NR}_{10}R_{21}$, phénylalkyle dont le
- 25 noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{R}_{16}\text{-COOR}_{10}$, $-\text{CO-COOR}_{10}$, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical $-\text{COOR}_{10}$ ou 2-oxo-2,5-dihydropyrrol-1-yle,

- R₇ représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR₁₀, NO-alk, CHR₁₉, NR₁₀, C(COOR₁₀)R₂₀ ou C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀,
- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₂₁, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -alk-NR₁₂R₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et
15 -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR₁₀ ou -Het,
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 - R₁₃ représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyle,
- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R₁₄ représente un atome d'hydrogène et R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₂₂, -CSR₂₃ ou -SO₂R₂₄,
- R₁₆ représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)-alk(1-5C)-,
- 25 - R₁₇ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,

- R₁₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₉ représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR₂₅R₂₆, -alk-COOR₁₀, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀,
- 10 - R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₁₂, -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -Het, -alk-Het, -OR₁₇, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -NH-alk-Het, -NH-alk, -NH₂ ou -NH-Het,
- 20 - R₂₃ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH₂,
- R₂₄ représente un radical alkyle ou phényle,
- 25

- R₂₅ et R₂₆, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou cycloalkyle,
 - R₂₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - alk représente un radical alkyle ou alkylène,
 - 5 - alk' représente un radical alkyle,
 - m est égal à 0, 1 ou 2,
 - Ar représente un radical phényle,
 - Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,
 - 10
- les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle
- 15 contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,
- les isomères (E et Z) et leurs mélanges des composés pour lesquels R₇ représente un radical NO-alk, C(COOR₁₀)R₂₀, C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀ ou CHR₁₉, les formes tautomères (E et Z) des composés pour lesquels R
- 20 représente un radical CH-R₆ et R₆ représente un radical -CO-COOR₁₀, les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅ ou CH-R₆
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 5 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un
- 25 médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi

les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle,

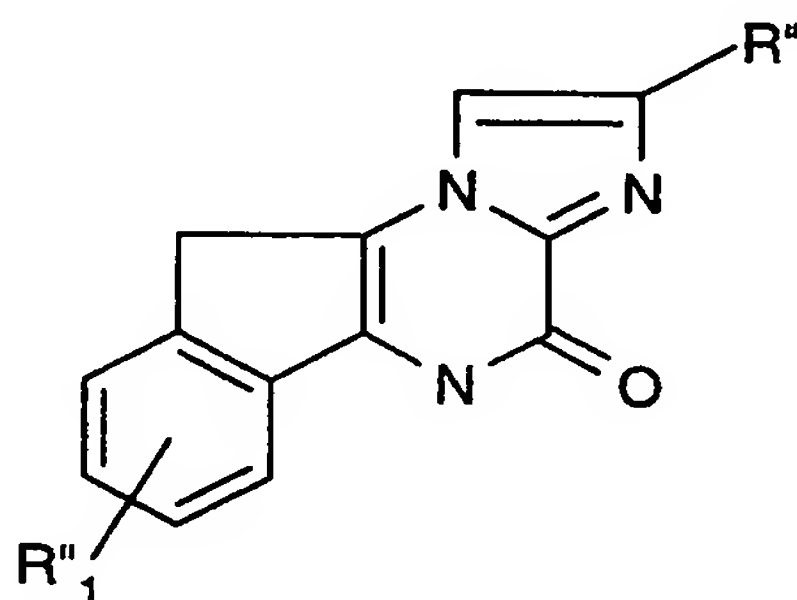
- 5 - R' représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbo-
nyle, -CO-NR'₄R'₅, -PO₃H₂ ou -CH₂OH,
- R'₁ représente un radical -alk-NH₂, -alk-NH-CO-R'₃, -alk-COOR'₄,
-alk-CO-NR'₅R'₆ ou -CO-NH-R'₇,
- R'₃ représente un radical alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkyle ou
10 -NR'₆R'₈,
- R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, cycloal-
kyle ou phénylalkyle,
- R'₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 15 ou bien R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 6 atomes
de carbone et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis
parmi O, S, N,

- R'⁷ représente un radical phényle, phénylalkyle ou -alk-COOR'⁴,
- R'⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 5 les radicaux et portions alcoxy, alkyle et alkylène contiennant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone

leurs énantiomères et stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 6 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



(Ib)

- 15 dans laquelle

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOH, -alk-COOH, -PO₃H₂, -CH₂-PO₃H₂, -CH=CH-COOH ou phényle substitué par un radical carboxy,

R^{"1} représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R^{"2},

R^{"2} représente un radical alkyle ou phényle,

alk représente un radical alkyle,

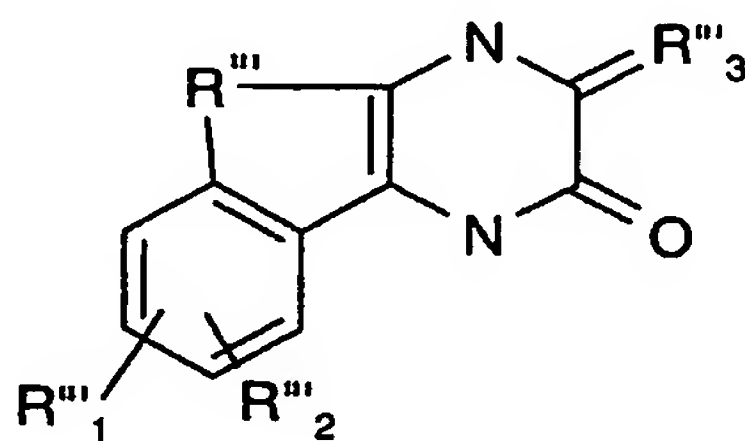
- 5 Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N, l'hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

- 10 les radicaux alkyle et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

- les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical -CH=CH-COOH, les racémiques, énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical -alk-COOH et/ou R₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou
15 -alk-CO-NH-SO₂R₂

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

7 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de pyrazine-2,3-dione de formule :



(Ic)

dans laquelle

- R''' représente un radical C(R'''₄)R'''₅, CH-R'''₆ ou C=R'''₇,
 - R'''₁ et R'''₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux amino, nitro ou -NH-CO-NR'''₁₁R'''₁₂,
 - R'''₃ représente un atome d'oxygène,
 - 5 - R'''₄ représente un radical alkyle,
 - R'''₅ représente un radical -alk-COOR'''₁₀,
 - R'''₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR'''₁₄R'''₁₅,
 - R'''₇ représente un radical NOH ou C(COOR'''₁₀)R'''₂₀,
 - R'''₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - 10 - R'''₁₁ représente phényle,
 - R'''₁₂ représente un atome d'hydrogène,
 - R'''₁₄ représente un atome d'hydrogène,
 - R'''₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR'''₂₂,
 - R'''₂₀ représente un atome d'hydrogène,
 - 15 - R'''₂₂ représente un radical alkyle,
 - alk représente un radical alkyle,
- les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène étant choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,
- 20 les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R''' représente un radical C=R'''₇ et R'''₇ représente un radical C(COOR'''₁₀)R'''₂₀, les énantiomères et

diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ ou $CH-R_6$,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les composés suivants :

- 8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-phényl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(1-imidazolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-nitro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonique,
- 7-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 9-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 6,7-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 7,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 8-nitro 9-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-8-méthoxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-8-amino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-8-(3-phényluréido)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 5H,10H-8-acétamido-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-diméthylaminométhylèneamino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
7-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(E-diméthylaminométhylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine
-4-one,
10 10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10,10-diméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one,
spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one,
10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 acide (4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)amino-
oxyacétique,
10-propionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-isobutyramido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-amino-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-benzènesulfonylamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-(2-pyrazinylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-pyrazinylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 10-méthyl-10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-pipéridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-benzyl-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
15 10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-[2-(pyridine-4-yl)éthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] pyrazine-4-one,
20 9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-cyanophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(3-tert-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthoxycarbonylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-carboxyméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-aminopropionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-aminoacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 one,
8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[3-(4-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 one,
N,N-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonamide,
8-(3-phénylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(2-oxo-1-imidazoliny)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthoxycarbonylpropionylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
5 razine-4-one,
8-[3-(2-carboxyéthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10 8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
20 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-(3-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
acide 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-8-carboxylique,
8-uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-[3-(2-aminoéthyl)thiouréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-imidazoline-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,

- 8-[(1-pyrrolidinyl)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[(1-azétidiny]carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-carbométhoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-[3-(4-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 one,
- 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- one,
- 9-carboxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-(N-diéthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 30 9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-méthoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthylsulfonamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-10-carboxylate d'éthyle,
10-imino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
10 one,
10-(3-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
15 10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5-(4-hydroxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)penta-
noïque,
10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]
20 indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-nicotinoylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
3-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)amino-
carbonyl]propionate de méthyle,
10-(3-diéthylaminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
25 zine-4-one,
10-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10R)-10[(R)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10S)-10[(R)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-im-
30 dazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]carba-
mate de tert-butyle,
10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 1-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-
carboxylate de méthyle,
10-méthoxyimino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-acétamido-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 10-(4-imidazolyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
15 10-amino-10-méthyl-8-(3-n-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
10-(3-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-aminobenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-acétylaminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-(3-méthoxycarbonylbenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
10-amino-10-(3-phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
acide 5-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)valérique,
25 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-
yl)butyronitrile,
acide 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)butyrique,

- 10-hydroxyméthyl-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
- 5 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionitrile,
acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionique,
- 10 10-méthyl-10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- 20 acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl) glycolique,
- 25 10-méthyl-10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 1-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-carboxylique,
acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
- 30 10-amino-10-éthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-amino-10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-propyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 3-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
5 N-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zinyl)]carbamate de tert-butyle,
acide 4-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,
10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 10-amino-10-butyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one et ses énantiomères,
15 10-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-méthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
(10'RS)-spiro[pyrrolidine-3,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
20 zine]-4'-one,
(10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-
4'-one,
(10'RS)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine]-4'-one,
25 (10'RS)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
(+)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine]-4'-one,
(-)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
30 razine]-4'-one,

- acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
acide 4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pipéridine-4,10'-10'H-imidazo[1,2-a]
5 indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,
1-phénylacétyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
1-(méthylcarbamoyl)-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
10 1-méthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
1-benzyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
1-phénéthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] pyra-
15 zine]-4'-one,
(10'RS)-1-acétyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-[(3-méthyluréido)acétyl]-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
20 (10'RS)-1-(phénylcarbamoyl)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-méthyl-8'-fluoro-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-éthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
25 pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-propyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo [1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,

- 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
- 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxamide,
- 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylate d'éthyle,
- acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
- 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-car-
boxylate d'éthyle,
- acide 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,
- acide 10-(1-pyrrolyle)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
2-carboxylique,
- acide 10-hydroxyimino-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylique,
- acide 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
carboxylique,
- acide 8-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
carboxylique,
- acide 5-(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
- acide 4,5-dihydro-4,10-dioxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,
- acide (E)-4,5-dihydro-4-oxo-10-(3-carboxybenzylidène)-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-(3-carboxypropionylamino)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- acide 10-(3-phényluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 5 acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 4-[10-(2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminooxy]butyrique,
- 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
- 15 acide 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-oxo-10-[1-(2-oxo-2,5-dihydropyrrolyl)]-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétique,
- 20 tique,
- N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétamide,
- N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]acétamide,
- 25 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]acétamide,
- acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 30

- acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
5 pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
carboxamide,
N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carbonyl]
glycine,
10 N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
15 no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 9-N-benzylcarbamoyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-
e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-(2-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
20 acide 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-N-méthylaminocarbonylméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
25 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,

- acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
- 5 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
- 9-cyanométhyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-méthylphosphonique,
- acide 9-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazin-2-yl)-propionique,
- acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
- 15 acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- 20 acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- acide 9-benzènesulfonamidocarbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 25 acide 9-méthylsulfonamido-carbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
- 30 que,

- 5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
(E)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-
dione,
5 acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-
yl)acétique,
(+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
tique,
(-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
10 tique,
(+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
5-yl)acétique,
(-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
5-yl)acétique
15 acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholiny)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-qui-
noxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et
YM90K),
acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-
20 acétique (YM 872),
1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide
(NBQX),
1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX),
25 1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-di-
hydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl-benzénamine
(GYKI52466),
(-)-3-Acétyl-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-
30 2,3-benzodiazépine (LY 300164),

- le composé Ro48-8587,
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 326325),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
5 léinecarboxylique (LY 293558),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 215490)
acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
le composé SH608
10 leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
comportent un carbone asymétrique.

- 9 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un
médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est un
antagoniste des récepteurs AMPA sélectif.
- 15 10 - Utilisation selon la revendication 9 pour la préparation d'un médicament
pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA sélectif est choisi parmi les
composés suivants :
- 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,8-
[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
10 one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
15 razine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
25 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 one,
- 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acé-
- 20 tique,
- N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétamide,
- N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]acétamide,
- 25 N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]acétamide,
- acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
- 30 pyrazine-2-carboxylique,

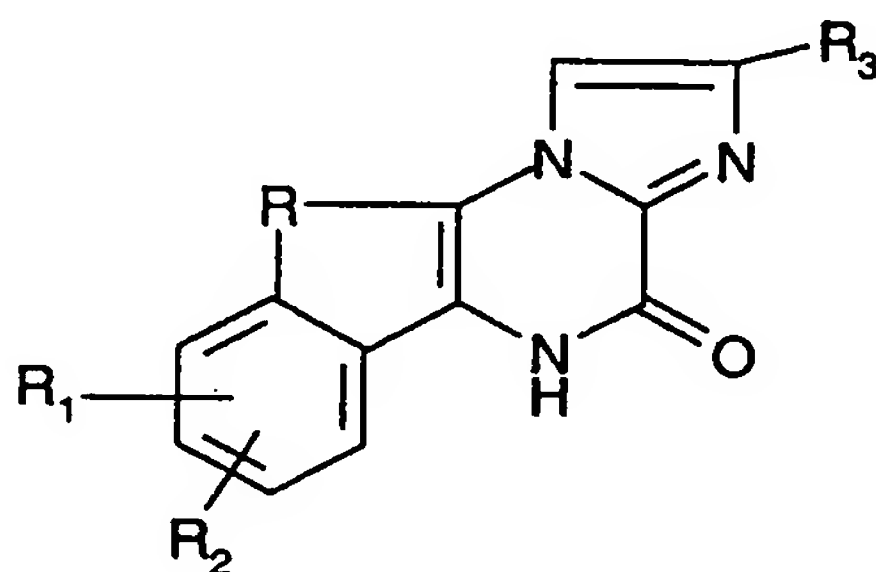
- 8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
5 carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
10 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
15 one,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
20 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,
acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razin-2-yl)-propionique,
25 acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-carboxylique,
acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
30 e]pyrazine-9-acétique,

- acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- 5 10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
- 10 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- 15 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- 20 acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
- acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 25 acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
- 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),
- acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
- 30

- 1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),
acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-quinoxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
5 acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),
1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX),
1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-di-
10 hydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl-benzénamine (GYKI52466),
(-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (LY 300164),
15 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 215490),
20 acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
le composé Ro48-8587,
le composé SH608
leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
25 contiennent un carbone asymétrique.
- 11 - Utilisation du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de l'acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament utile pour la
30 prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

12 - Association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA à l'exception du CNQX et du GYKI52466.

13 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



(I)

dans laquelle

- R représente un radical N-alk, C(R₄)R₅, CH-R₆ ou C=R₇,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, -N=CH-N(alk)alk', nitro, cyano, phényle, imidazolyle, SO₃H, hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, -NH-CO-NR₁₁R₁₂, -N(alk)-CO-NR₁₁R₁₂, -N(alk-Ar)-CO-NR₁₁R₁₂, -NH-CS-NR₁₁R₁₂, -N(alk)-CS-NR₁₁R₁₂, -NH-CO-R₁₁, -NH-CS-R₂₄, -NH-C(=NR₂₇)-NR₁₀R₁₂, -N(alk)-C(=NR₂₇)-NR₁₀R₁₂, -CO-NR₁₀R₁₂, -NH-SO₂-NR₁₀R₁₂, -N(alk)-SO₂-NR₁₀R₁₂, -NH-SO₂-CF₃, -NH-SO₂-alk, -NR₁₀R₁₃, -S(O)_m-alk-Ar, -SO₂-NR₁₀R₁₂, 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbo-
nyle ou carboxamido,
- R₄ représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau
phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choi-
sis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino,
5 hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
- R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée),
-alk-Het, -NR₈R₉, -NH-CHO, -NH-COOR₁₇, -NH-SO₂R₂₄, -COOR₁₀,
-alk-COOR₁₀, -alk-CONR₁₀R₁₈, -alk-NR₁₀R₁₈, -alk-OH, -alk-CN, phénylal-
10 kyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, al-
coxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substi-
tuants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy,
15 nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-NH-CO-Het, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk-COOR₁₀, -NH-CO-alk-NR₁₀R₁₈,
-NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
20 pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical -COOR₁₀,
-NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est
25 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les
atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy,
cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-COalk,
-NH-COcycloalkyle, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH₂.

ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés (a) un cycle 2- ou 3-pyrrolidine, un cycle 2- ou 4-pipéridine ou un cycle 2-azacycloheptane, ces cycles étant éventuellement substitués sur l'azote par un radical alkyle, -CHO, -COOR₁₁, -CO-alk-COOR₆,
 5 -CO-alk-NR₆R₁₂, -CO-alk-CONR₆R₈, -CO-COOR₆,
 -CO-CH₂-O-CH₂-COOR₆, -CO-CH₂-S-CH₂-COOR₆, -CO-CH=CH-COOR₆,
 -CO-alk, -CO-Ar", -CO-alk-Ar", -CO-NH-Ar", -CO-NH-alk-Ar", -CO-Het,
 -CO-alk-Het, -CO-NH-Het, -CO-NH-alk-Het, -CO-NH₂, -CO-NH-alk,
 -CO-N(alk)alk', -CS-NH₂, -CS-NH-alk, -CS-NH-Ar", -CS-NH-Het, -alk-Het,
 10 -alk-NR₆R₈, -alk-COOR₆, -alk-CO-NR₆R₈, -alk-Ar", -SO₂-alk, -SO₂-Ar ou
 -CO-cycloalkyle dont le cycloalkyle est éventuellement substitué en -2 par un radical carboxy, (b) un cycle 2-pyrrolidine-5-one ou (c) un cycloalkyle,

- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-OH, -NR₁₄R₁₅, -alk-NR₁₄R₁₅, -alk-Het,
 15 -NH-CHO, -COOalk, -alk-COOR₁₀, -alk-CO-NR₁₀R₂₁, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
 -R₁₆-COOR₁₀, -CO-COOR₁₀, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un
 20 radical -COOR₁₀ ou 2-oxo-2,5-dihydropyrrol-1-yle,

- R_7 représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR₁₀, NO-alk, CHR₁₉, NR₁₀, C(COOR₁₀)R₂₀ ou C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀,

- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₂₁, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuel-
 25 lement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,

- R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -alk-NR₁₂R₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR₁₀ ou -Het,
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₃ représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyle,
- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R₁₄ représente un atome d'hydrogène et R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₂₂, -CSR₂₃ ou -SO₂R₂₄,
- R₁₆ représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)-alk(1-5C)-,
- R₁₇ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,
- R₁₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₉ représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR₂₅R₂₆, -alk-COOR₁₀, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀.

- R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₁₂,
10 -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -Het, -alk-Het, -OR₁₇, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
15 alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -NH-alk-Het, -NH-alk, -NH₂ ou -NH-Het,
- R₂₃ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH₂,
- R₂₄ représente un radical alkyle ou phényle,
- R₂₅ et R₂₆, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle
20 ou cycloalkyle,
- R₂₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical alkyle,
- m est égal à 0, 1 ou 2,

- Ar représente un radical phényle,

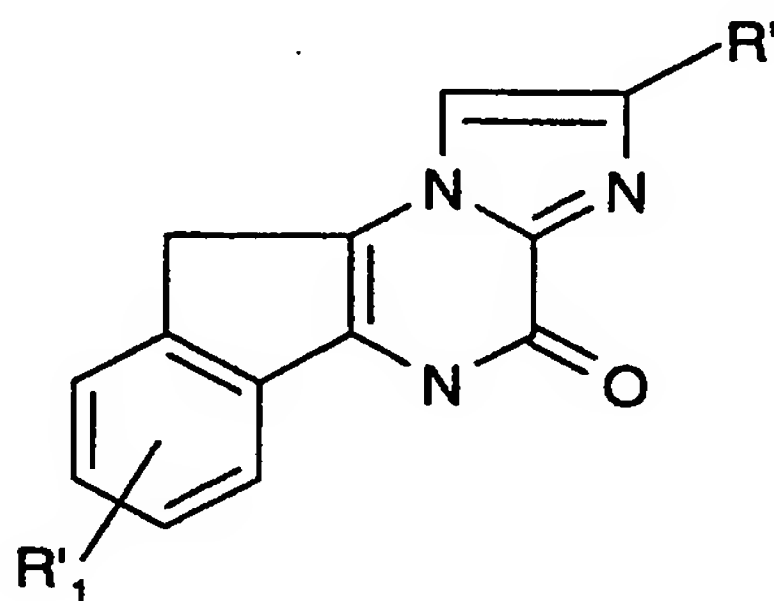
- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,

les isomères (E et Z) et leurs mélanges des composés pour lesquels R_7 représente un radical NO-alk, $C(COOR_{10})R_{20}$, $C(CONR_{10}R_{21})R_{20}$ ou CHR_{19} , les formes tautomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical CH- R_6 et R_6 représente un radical -CO-COOR₁₀, les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ ou CH- R_6

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



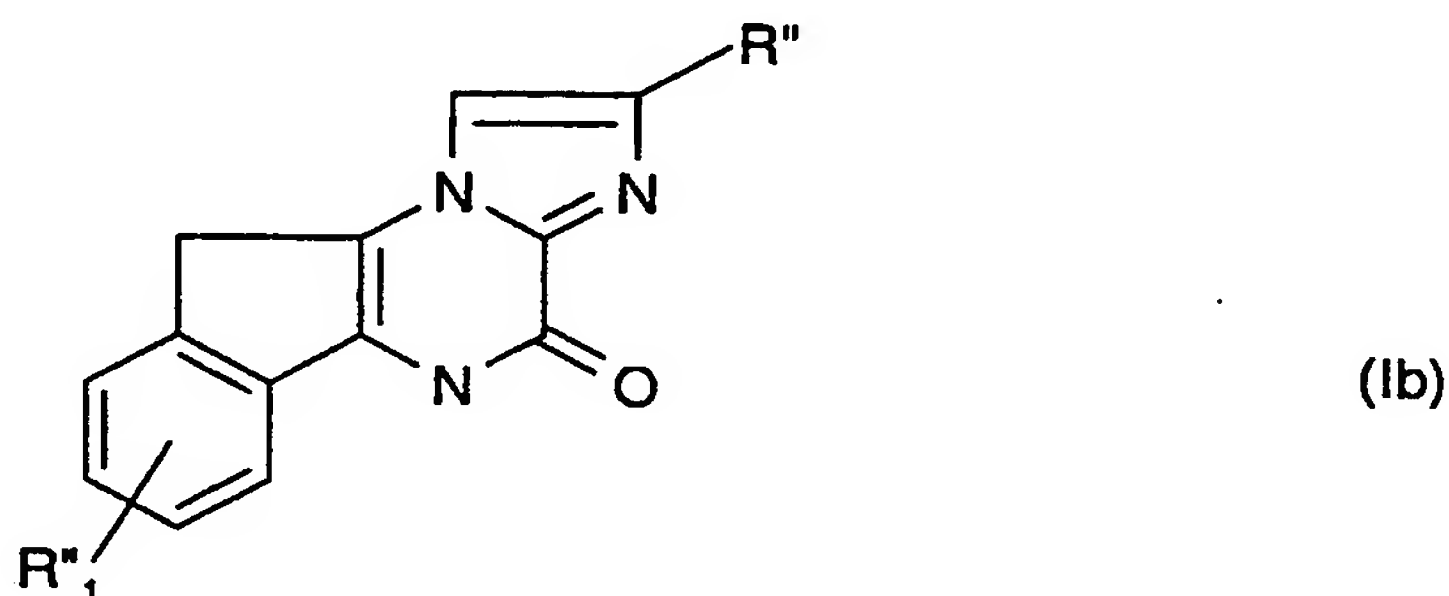
(Ia)

dans laquelle,

- R' représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbonyle, -CO-NR'₄R'₅, -PO₃H₂ ou -CH₂OH,
 - R'₁ représente un radical -alk-NH₂, -alk-NH-CO-R'₃, -alk-COOR'₄,
5 -alk-CO-NR'₅R'₆ ou -CO-NH-R'₇,
 - R'₃ représente un radical alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkyle ou -NR'₆R'₈,
 - R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
10 kyle ou phénylalkyle,
 - R'₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou bien R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis
15 parmi O, S, N,
- R'₇ représente un radical phényle, phénylalkyle ou -alk-COOR'₄,
 - R'₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
 - alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- 20 les radicaux et portions alcoxy, alkyle et alkylène contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone

leurs énantiomères et stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOH, -alk-COOH, -PO₃H₂, -CH₂-PO₃H₂, -CH=CH-COOH ou phényle substitué par un radical carboxy,

R''₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R''₂,

R''₂ représente un radical alkyle ou phényle,

alk représente un radical alkyle,

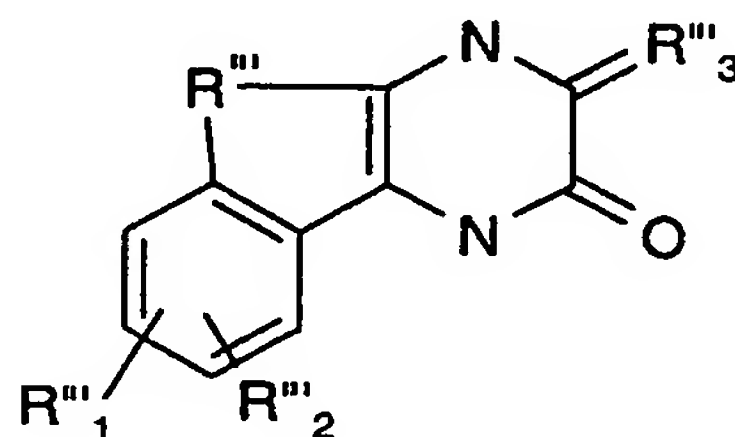
15 Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N, l'hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les radicaux alkyle et alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical -CH=CH-COOH, les racémiques, énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical -alk-COOH et/ou R₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R₂

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

16 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de pyrazine-2,3-dione de formule :



(Ic)

dans laquelle

- R''' représente un radical C(R'''₄)R'''₅, CH-R'''₆ ou C=R'''₇,
- 15 - R'''₁ et R'''₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux amino, nitro ou -NH-CO-NR'''₁₁R'''₁₂,
- R'''₃ représente un atome d'oxygène,
- R'''₄ représente un radical alkyle,
- R'''₅ représente un radical -alk-COOR'''₁₀,
- 20 - R'''₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR'''₁₄R'''₁₅,

- R^{'''}₇ représente un radical NOH ou C(COOR^{'''}₁₀)R^{'''}₂₀,
 - R^{'''}₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - R^{'''}₁₁ représente phényle,
 - R^{'''}₁₂ représente un atome d'hydrogène,
 - 5 - R^{'''}₁₄ représente un atome d'hydrogène,
 - R^{'''}₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR^{'''}₂₂,
 - R^{'''}₂₀ représente un atome d'hydrogène,
 - R^{'''}₂₂ représente un radical alkyle,
 - alk représente un radical alkyle,
- 10 les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène étant choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,
- les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R^{'''} représente un radical C=R^{'''}₇ et R^{'''}₇ représente un radical C(COOR^{'''}₁₀)R^{'''}₂₀, les énantiomères et
- 15 diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅ ou CH-R₆,
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 17 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les composés suivants :
- 20 8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-phényl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(1-imidazolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-nitro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonique,
7-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 9-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
6,7-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 8-nitro 9-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-méthoxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-amino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-(3-phényluréido)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-acétamido-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 5H,10H-8-diméthylaminométhylèneamino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
7-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(E-diméthylaminométhylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine
-4-one,
10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10,10-diméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one,

- spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one,
10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)amino-
oxyacétique,
15 10-propionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyramido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-benzènesulfonylamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-pyrazinylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
25 10-(2-pyrazinylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
30 10-(4-pipéridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-benzyl-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
10-méthyl-10-[2-(pyridine-4-yl)éthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] py-
razine-4-one,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-[3-(3-cyanophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-tert-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
20 one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthoxycarbonylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
25 zine-4-one,
8-(3-carboxyméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(3-aminopropionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-aminoacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 4-one,
8-[3-(2-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-[3-(4-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N,N-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonamide,
15 8-(3-phénylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(2-oxo-1-imidazoliny)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-(3-éthoxycarbonylpropionylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-carboxyéthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 one,
8-[3-(4-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
10 8-[3-(3-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-8-carboxylique,
8-uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-aminoéthyl)thiouréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
15 one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-imidazoline-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(1-pyrrolidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazi-
20 ne-4-one,
8-[(1-azétidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazi-ne-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-carbométhoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
30 razine-4-one,

- 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
10 one,
8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 9-carboxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-diéthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[3-(4-méthoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthylsulfonamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-10-carboxylate d'éthyle,
10-imino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 10-(2-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-(4-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 acide 5-(4-hydroxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)penta-
noïque,
10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-nicotinoylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 3-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)amino-
carbonyl]propionate de méthyle,
10-(3-diéthylaminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,
10-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 (10R)-10[(R)-α-méthoxy-α-trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10S)-10[(R)-α-méthoxy-α-trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 N-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]carba-
mate de tert-butyle,
10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
1-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-
carboxylate de méthyle,
25 10-méthoxyimino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-acétamido-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
30 pyrazine-4-one,

- 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-n-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-(3-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-aminobenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-acétylaminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthoxycarbonylbenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 10-amino-10-(3-phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)butyronitrile,
15 acide 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)butyrique,
10-hydroxyméthyl-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 acide (10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionitrile,
acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionique,
25 10-méthyl-10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
10 [1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl) glycolique,
10-méthyl-10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 1-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]
15 pyrrole-2-carboxylique,
acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
10-amino-10-éthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-amino-10-propyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 3-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
N-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]carbamate de tert-butyle,
25 acide 4-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,
10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-butyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
30 one,

- 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one et ses énantiomères,
10-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-méthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
(10'RS)-spiro[pyrrolidine-3,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-
10 4'-one,
(10'RS)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
15 (+)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(-)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl}}butyrique,
20 spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
acide 4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pipéridine-4,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl}}butyrique,
1-phénylacétyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
25 yrazine]-4'-one,
1-(méthylcarbamoyl)-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
1-méthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

- 1-benzyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
1-phénéthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] pyrazine]-4'-one,
- 5 (10'RS)-1-acétyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-[(3-méthyluréido)acétyl]-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-(phénylcarbamoyle)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
- 10 indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-méthyl-8'-fluoro-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-éthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
- 15 (10'RS)-1-propyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate
- 20 d'éthyle,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxamide,
8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
- 25 pyrazine-2-carboxylique,
7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- acide 10-(1-pyrrolyle)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
2-carboxylique,
- 5 acide 10-hydroxyimino-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylique,
- acide 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
carboxylique,
- acide 8-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
10 carboxylique,
- acide 5-(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
- acide 4,5-dihydro-4,10-dioxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,
- 15 acide (E)-4,5-dihydro-4-oxo-10-(3-carboxybenzylidène)-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-(3-carboxypropionylamino)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-(3-phényluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
20 pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 25 acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo [1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-[10-(2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
30 zinylidène)aminooxy]butyrique,

- 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
5 acide 4-oxo-10-[1-(2-oxo-2,5-dihydropyrrolyl)]-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétique,
N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
10 acétamide,
N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]acétamide,
9-[(3-méthyluréido)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]acétamide,
acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
20 pyrazine-2-carboxylique,
8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
25 carboxamide,
N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carbonyl]glycine,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)carboxamide,

- acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
- 5 acide 9-N-benzylcarbamoyle-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-(2-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-N-méthylaminocarbonylméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 15 acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 20 acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
9-cyanométhyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-méthylphosphonique,
acide 9-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazin-2-yl)-propionique,
- 30

- acide (*E*)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
5 acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
10 acide 9-benzènesulfonamidocarbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-méthylsulfonamido-carbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
15 1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
20 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
(*E*)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
25 (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
(-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
(+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
30

- (-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique
- acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-quinoxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
- 5 1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),
- acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),
- 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide
- 10 (NBQX),
- 1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
- 1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyle-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
- (-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-
- 15 2,3-benzodiazépine (LY 300164),
- le composé Ro48-8587,
- acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),
- acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
- 20 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 215490)
- acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
- le composé SH608
- 25 leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils comportent un carbone asymétrique.

18 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est un antagoniste des récepteurs AMPA sélectif.

19 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les composés suivants :

- 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
- 25 one,
8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 30 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acé-
5 tique,
N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
acétamide,
N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]
acétamide,
10 N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]
acétamide,
acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
15 pyrazine-2-carboxylique,
8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
20 carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
25 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
30 one,

- acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
- 5 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
- acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-méthylphosphonique,
- acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazin-2-yl)-propionique,
- 10 acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
- acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- 15 acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- 20 10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
- 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,

- 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
5 acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
10 e]pyrazine-2-carboxylique,
acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),
15 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),
acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholiny)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-quinoxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
20 acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),
1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyle-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-di-
25 hydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
(-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (LY 300164),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 293558),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 215490),

5 acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
le composé Ro48-8587,

le composé SH608

leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
contiennent un carbone asymétrique.

10 20 - Association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement
acceptables et de l'acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-
imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables.

21 - Utilisation du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement accepta-
15 bles pour la préparation d'une association selon l'une des revendications 12
à 20.

22 - Composition pharmaceutique constituée d'une association du riluzole ou
un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs anta-
gonistes des récepteurs AMPA à l'exception du CNQX et du GYKI52466, à
20 l'état pur ou en présence de tout diluant ou adjuvant compatible et
pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 19674 A (BENDTSEN LARS ; JENSEN RIGMOR (DK); MADSEN ULF (DK); OLESEN JES (DK) 14 May 1998 (1998-05-14) page 31 -page 32; claims 27-31,100 page 27 ---	1-22
X	KOH, J. Y.: "Antioxidative and proapoptotic effects of riluzole on cultured cortical neurons" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 72, no. 2, February 1999 (1999-02), pages 716-723, XP000853795 abstract; figure 2 page 720, column 1 --- -/-	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2000

Date of mailing of the international search report

08/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00590

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KRETSCHMER B. ET AL: "Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behaviour" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL, vol. 358, August 1998 (1998-08), pages 181-190, XP000853909 page 182, column 2, paragraph 2; figures 3,4 page 188, column 1 ---	1-22
X	HUBERT J. P. ET AL: "Effects of depolarizing stimuli on calcium homeostasis in cultured rat motoneurons" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 125, December 1998 (1998-12), pages 1421-1428, XP000853797 page 1427, column 2 abstract ---	1-22
Y	US 5 780 489 A (BROOKS BENJAMIN RIX) 14 July 1998 (1998-07-14) column 7, line 10-15; claim 5 ---	1-22
P,Y	WO 99 34785 A (MOR RESEARCH APPLIC LTD ;MELAMED ELDAD (IL); DJALDETTI RUTH (IL);) 15 July 1999 (1999-07-15) page 3, line 20-25; claims 1,5 ---	1-22
Y	LOUVEL E ET AL: "Therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 18, no. 6, page 196-203 XP004094506 ISSN: 0165-6147 page 202, column 2; figure 2 ---	1-22
Y	WO 96 02544 A (RHONE POULENC RORER SA ;ALOUP JEAN CLAUDE (FR); AUDIAU FRANCOIS (F) 1 February 1996 (1996-02-01) claims 1,64 ---	1-22
A	DEBONO M. W. ET AL: "Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in Xenopus oocytes" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 235, 1993, pages 283-289, XP002123388 abstract -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00590

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9819674 A	14-05-1998	AU 4863297 A	29-05-1998
US 5780489 A	14-07-1998	NONE	
WO 9934785 A	15-07-1999	AU 1780699 A	26-07-1999
WO 9602544 A	01-02-1996	FR 2722789 A	26-01-1996
		AT 184875 T	15-10-1999
		AU 2984595 A	16-02-1996
		DE 69512419 D	28-10-1999
		EP 0772615 A	14-05-1997
		GR 3031407 T	31-01-2000
		JP 10502919 T	17-03-1998
		US 5726175 A	10-03-1998
		ZA 9505941 A	21-02-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 00/00590

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/425		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 19674 A (BENDTSEN LARS ; JENSEN RIGMOR (DK); MADSEN ULF (DK); OLESEN JES (DK) 14 mai 1998 (1998-05-14) page 31 -page 32; revendications 27-31,100 page 27	1-22
X	KOH, J. Y.: "Antioxidative and proapoptotic effects of riluzole on cultured cortical neurons" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 72, no. 2, février 1999 (1999-02), pages 716-723, XP000853795 abrégé; figure 2 page 720, colonne 1	1-22
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 27 avril 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/05/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Gonzalez Ramon, N

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den o Internationale No
PCT/FR 00/00590

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KRETSCHMER B. ET AL: "Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behaviour" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL, vol. 358, août 1998 (1998-08), pages 181-190, XP000853909 page 182, colonne 2, alinéa 2; figures 3,4 page 188, colonne 1 ----	1-22
X	HUBERT J. P. ET AL: "Effects of depolarizing stimuli on calcium homeostasis in cultured rat motoneurons" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 125, décembre 1998 (1998-12), pages 1421-1428, XP000853797 page 1427, colonne 2 abrégé ----	1-22
Y	US 5 780 489 A (BROOKS BENJAMIN RIX) 14 juillet 1998 (1998-07-14) colonne 7, ligne 10-15; revendication 5 ----	1-22
P,Y	WO 99 34785 A (MOR RESEARCH APPLIC LTD ;MELAMED ELDAD (IL); DJALDETTI RUTH (IL);) 15 juillet 1999 (1999-07-15) page 3, ligne 20-25; revendications 1,5 ----	1-22
Y	LOUVEL E ET AL: "Therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 18, no. 6, page 196-203 XP004094506 ISSN: 0165-6147 page 202, colonne 2; figure 2 ----	1-22
Y	WO 96 02544 A (RHONE POULENC RORER SA ;ALLOUP JEAN CLAUDE (FR); AUDIAU FRANCOIS (F) 1 février 1996 (1996-02-01) revendications 1,64 ----	1-22
A	DEBONO M. W. ET AL: "Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in Xenopus oocytes" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 235, 1993, pages 283-289, XP002123388 abrégé -----	1-22

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/00590

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9819674 A	14-05-1998	AU 4863297 A	29-05-1998
US 5780489 A	14-07-1998	AUCUN	
WO 9934785 A	15-07-1999	AU 1780699 A	26-07-1999
WO 9602544 A	01-02-1996	FR 2722789 A	26-01-1996
		AT 184875 T	15-10-1999
		AU 2984595 A	16-02-1996
		DE 69512419 D	28-10-1999
		EP 0772615 A	14-05-1997
		GR 3031407 T	31-01-2000
		JP 10502919 T	17-03-1998
		US 5726175 A	10-03-1998
		ZA 9505941 A	21-02-1996